



新冠肺炎防疫科學線上直播

-新冠肺炎疫苗之安全性及效益

2020 年 10 月 28 日

本週新冠肺炎防疫科學主題將針對目前現有之新冠肺炎載體疫苗，深入探討在人體試驗(臨床試驗第一/二期)中出現之不良反應，如：副作用(adverse effect)、抗體依賴的增強作用(antibody-dependent enhancement, ADE)及疫苗引導呼吸道疾病(vaccine-associated enhanced respiratory disease, VAERD)，可能預期之效益，以及是否符合科學臨床試驗品質評估。我們將在 **2020 年 10 月 28 日(三)** 09:00 am – 10:00 am 以線上直播方式與媒體朋友、全球民眾及專業人士共享。

第一部份 國際疫情

全球五大洲流行疫情說明及分析包括：

- (1) 美洲：美國平均每日新增個案由上週 55,000 例上升至本週 67,000 例，較七月疫情更為嚴峻。除東北部地區外，大多地區每日新增個案持續上升，各州住院人數屢創新高。雖然第一波疫情重災區包括德州、加州及佛州疫情於 8 月趨緩，但每日新增個案仍維持約 5000 人。伊利諾州及威爾康辛州則持續創新高。已有超過一半地區處於警告級別，多處酒吧、飯店、企業實施限制及宵禁。相較之下，紐約疫情雖有些



微反彈，但仍在控制範圍內。已逐步開放學校及電影院等。此外，紐約也執行了新的”微群聚策略”，針對小區域進行監測，使能更具目標性且提供更明確介入措施。

南美疫情持續，過去一周單日平均新增約 5 萬 2 千個案，較兩週前下降 6%，阿根廷與哥倫比亞為單日確診個案持續增加之國家。烏拉圭為南美洲感染率最低的地區，然而其豪華海灘度假勝地仍對外封閉。在巴西，繼巴西總統反對該國人民成為疫苗試驗之白老鼠後，巴西國家衛生監督局(Anvisa)於 10/23 表示，聖保羅州的生物醫學研究機構布坦坦研究所(Butantan Institute)已獲得特別許可，可以從中國北京科興生技(Sinovac Biotech)進口 600 萬劑該公司正在研發的疫苗“克爾來福”(CoronaVac)進行第三期試驗；在最新血清抗體研究則發現聖保羅市已有超過四分之一的市民已感染新冠病毒。阿根廷則因檢測數量低、策略錯誤、忽略內地感染速度及長達數月隔離致社會厭倦等原因，於 10/20 成為全球第五個確診人數突破 100 萬例的國家。哥倫比亞在 10 月 24 日起累計確診病例突破 100 萬例，是南美第 3 個染疫總人數突破百萬大關的國家，僅次於巴西、阿根廷。墨西哥因疫情有些微上升趨勢，北部邊境的奇瓦瓦州重啟戒備與封鎖階段。

- (2) 歐洲：歐洲疫情持續升溫，單周確診數已來到 148 萬人。主要以法國、英國為主，值得注意的是其他國家也開始增加，顯示疫情蔓延情況嚴重。隨著時間進入十月下旬，德國漸漸失守，單日確診數首度突破一萬人，其衛生部長更於上周三確診，中



部巴伐利亞州為疫情最嚴峻之地區，區域政府提升防疫禁令，卻也引來大規模抗議行動，主要為針對學童於學校內的多項社交距離限制。另隨著疫情蔓延，愛爾蘭地區疫情已超過三、四月時第一波疫情，除個案增加外，北愛爾蘭地區死亡人數也開始增加。為盡快平息疫情，10月22日愛爾蘭政府宣布全國「封城」，為期六周，限定民眾僅能於居住地5公里內移動，並增加所有娛樂與餐飲業之禁令，加強維持社交距離。

- (3) 非洲：非洲整體疫情趨緩，然而少部分國家如北非摩洛哥及利比亞疫情仍舊持續上升。本週東非國家肯亞亦創下單日新增確診個案新高，突破第一波流行波最高點，累積個案數達五萬，主要原因可能由於7月中後的階段性解封措施並於9月底開放酒吧及俱樂部，民眾疏於防疫且檢測不足造成潛伏個案於社區中傳播，目前全國47個縣市中已有8個宣布重新發布封鎖令。
- (4) 亞洲：東南亞疫情亦呈趨緩，多數國家確診新增個案開始減少，但死亡個案仍持續增加。印度單日新增確診人數下降，相較起前一周確診人數減少，但死亡個案增加。馬來西亞疫情持續升溫，本周疫情除沙巴、雪蘭莪州之外，檳城也列為是馬來西亞國內新增個案前三多的地區。中東疫情再升溫，伊朗、阿拉伯聯合大公國、約旦等國家疫情持續增加，約旦也持續在國內提升新冠肺炎檢驗量能，以及提高醫療資源準備計畫。在東北亞，日本疫情持續不斷，全國單日確診連兩日破700例，東京單日確診平均亦高達150例，各地群聚發生不斷，大阪關西大學爆發學生群聚感染共



21 例確診，沖繩更發生「視察群聚感染」，10 位議員於沖繩各島視察時陸續確診感染。南韓疫情反覆，單日疫情又創新高達 155 例，但隨即單日疫情又低於百例，疫情上仍持續以首都圈群聚感染為主，依然是以家族、活動等零星聚會群聚感染事件為主。

- (5) 大洋洲：澳洲維多利亞州墨爾本雖然近日郊區爆發 11 起家庭群聚，涉及約 40 人，因此延後放寬餐廳、咖啡廳和酒吧等嚴格管制措施至 11/1，但 10 月 26 日單日無新增確診個案，是第二波疫情自 6 月 9 日以來首次「零確診」。紐西蘭雖然上周出現兩周後首例本土個案，但截至本周只出現五例本土病例(最後一例在 10 月 22 日通報)。

第二部份 疫苗科學臨床試驗

本週科學防疫主題將以新冠肺炎載體疫苗為例，說明目前科學臨床試驗情況、不良副作用(adverse effect)、抗體依賴的增強作用(antibody-dependent enhancement, ADE)及疫苗引導呼吸道疾病(vaccine-associated enhanced respiratory disease, VAERD)，可能預期之效益，以及是否符合科學臨床試驗品質評估。

- (1) 有關目前載體疫苗的科學臨床證據發展說明如下：



- A. Oxford 載體疫苗(ChAdOx1 nCoV-19)，在 COVID-19 大流行初期就最先被開發，並於 4/23 開始第 1/2 期臨床試驗，在九月初暫停全球試驗後，目前英國、巴西、南非都已重啟試驗；
- B. 比利時楊森製藥(Janssen)及美國嬌生公司(Johnson & Johnson)開發之載體疫苗 Ad26.COV2.S 已於 9/15 進入第三期人體臨床試驗，然而，因一位受試者出現不明原因疾病，於 10/12 宣布暫停；
- C. 中國康希諾(CanSino)生物股份公司生產之載體疫苗(rAd5)第三期臨床試驗部分已於 9 月展開，預計納入四萬名受試者；
- D. 俄羅斯生產之載體疫苗分別測試兩類疫苗(rAd5 及 rAd26)進行非隨機分派試驗，第三期臨床試驗已於 8 月底批准，預計納入四萬名受試者。

(2) 副作用(adverse effect)：Oxford 載體疫苗(ChAdOx1 nCoV-19)組七天內出現之不良反應，但多為輕中度反應，且無嚴重及住院之不良反應，若搭配止痛藥使用更可改善不良反應；比利時疫苗(Ad26.COV2.S)初步安全及免疫原性報告中，發現年輕世代較老年世代之不良反應比例較高，尤其是嚴重之不良反應比例；中國疫苗(rAd5)顯示低劑量組相較於高劑量組的不良反應較低，不良反應大多為疼痛、疲勞及發



燒；俄羅斯非隨機分派試驗之疫苗結果顯示施打疫苗出現的不良反應多為疼痛、體溫上升、頭痛、虛弱、肌肉及關節疼痛，但無嚴重之不良反應。

根據中國(rAd5)及 Oxford(ChAdOx1 nCoV-19)之統合分析顯示施打疫苗最常出現的症狀為發燒、其次是肌肉疼痛、關節疼痛等，但均為輕中度之反應，仍無嚴重之不良反應，代表疫苗仍具安全性。

- (3) 抗體依賴的增強作用(antibody-dependent enhancement, ADE)：ADE 作用為病毒進入健康宿主後因為病毒感染擴散，並且引發受感染之免疫細胞如抗原呈現細胞(APC, antigen presenting cells)反應加劇，使得無法經由一般免疫反應恢復，中度會產生免疫失調，重度則會引起免疫激素風暴。過去文獻之 ADE 實例為呼吸道融合病毒、登革熱等傳染疾病發生時，也會引起 ADE，過去感染時存在的抗體具有保護力的同時，也可能會增加疾病的嚴重性。

在目前已發表的載體疫苗研究中，僅有兩份報告有抗體依賴增強作用(ADE)相關敘述。首先由中國康希諾公司所生產的 rAd5 疫苗報告說明，儘管沒有觀察到相關事件發生，但目前沒有足夠證據證明此疫苗是否會引起 ADE；而俄羅斯所生產的 rAd26 及 rAd5 「初免-加強」疫苗報告中，提及在此疫苗使用倉鼠進行之動物挑戰試驗中，儘管使用高濃度且致死的病毒量，此疫苗仍具有 100%的保護力，且未觀察到任何 ADE 發生。



(4) 疫苗引導呼吸道疾病(vaccine-associated enhanced respiratory disease, VAERD)：除了 ADE 之外，另外一種施打疫苗所造成的嚴重不良反應為疫苗相關性增強呼吸道疾病(VAERD)。其機轉主要是與傾向 T cell 第二輔助(Th2)細胞的免疫反應相關。由於在傾向 T cell 第二輔助(Th2)細胞的免疫反應易導致補體激活及發炎性細胞因子過度反應，因此產生急性肺損傷或急性呼吸窘迫症候群。在過去的經驗中，接種 A 型流感疫苗雖能有效控制病毒傳染，但由於病毒表面含有血球凝集素糖蛋白，而此類蛋白之變異速度快，易導致免疫逃逸和疫苗錯配，進而造成 VAERD。

在目前 COVID-19 載體疫苗臨床試驗中，僅有比利時 Ad26 的疫苗對 VAERD 進行相關探討，其研究結果顯示在受試者接受 Ad26 疫苗後，不論在年輕或年老族群，皆產生以 T cell 第一輔助(Th1)細胞為主的免疫反應，以 T cell 第二輔助(Th2)細胞的免疫反應則極為少數，說明此疫苗產生 VAERD 的風險相當低。而另外三類 COVID-19 載體疫苗目前尚未有 VAERD 相關報告。

(5) 可能預期之效益：為了建立一個可預防及根除 COVID-19 流行之疫苗效益理想目標，美國紐約市立大學公衛學者進行模擬分析，根據不同情境如 R_0 值、族群接種率及暴露程度，做疫苗效益閾值之探討，發現在 $R_0=2.5-3.5$ 的情況，當全部的人皆接種疫苗，疫苗效益至少需 60%以預防大流行發生；在不做任何措施(如保持社交距離)之下，疫苗效益需至少達到 70%以避免大流行發生，需至少達到 80%。



為評估不同載體疫苗臨床試驗之品質，我們利用 2013 年規範臨床研究倡儀組織 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT) 提出的臨床試驗檢核表，搭配隨機分派試驗用到的「報導試驗統一標準聲明 (Consolidated Standards Of Reporting Trials Statement, CONSORT Statement)」檢核表進行檢核，比較四種載體疫苗開發過程中，臨床試驗之品質以推估其代表科學證據品質。俄羅斯開發了兩種載體疫苗(Ad5、Ad26)，此研究是由俄羅斯衛生部所主導，由於其為非隨機分派試驗，因此相較於隨機臨床試驗研究其臨床證據強度較低、不嚴謹，因此在此不適合對此試驗做評分。而由嬌生公司於比利時開發的載體疫苗，該試驗臨床試驗檢核分數為 82 分，相較於前述，此試驗完整呈現其隨機分派之實驗設計，透過隨機分派提供了強而有力的科學證據。英國牛津及中國也分別研究 ChAdOx1 及 Ad5 載體疫苗，也皆使用隨機分派實驗設計進行臨床研究，兩實驗大致上皆符合臨床試驗之規範，但對於細節部分，如有無盲測、資料管理部分等並未明確指出達到與檢核表所需提供之項目。

本週說明會將採線上直播型式，

歡迎各位舊雨新知透過[新冠肺炎科學防疫網站專頁](#)觀賞直播！



新冠肺炎科學防疫

<https://www.realscience.top/>



講者：

陳秀熙 教授/英國劍橋大學博士

聯絡人：

羅淳樺小姐 電話: (02)33668033

E-mail: chuenhualo@gmail.com

任小萱博士 電話: (02)33668033

E-mail: shanjen8419@gmail.com